

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. R. Schröder

IgG und spezifische Hyposensibilisierung bei Pollinose

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Joachim Schmidt
Stetten i. R.

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. R. Schröder

IgG und spezifische Hyposensibilisierung bei Pollinose

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Joachim Schmidt
Stetten i. R.

Referent: Prof. Dr. med. Hermann Michel

Korreferent: Prof. Dr. med. G. Kunkel



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12.4.76

Inhaltsverzeichnis

0.0.0. Einleitung	3
1.0.0. Literaturübersicht	
1.1.0. Geschichtlicher Rückblick	4
1.2.0. Die allergische Reaktion - Sonderform des Immungeschehens	7
1.3.0. Antigene	11
1.4.0. Die spezifische Hyposensibilisierung und ihre Grundlagen	14
1.4.1. Anwendungsgebiet der spezifischen Hyposensibilisierung und ihre Kontraindikationen	18
1.4.2. Praktische Durchführung der spezifischen Hyposensibilisierung	21
1.5.0. Bisherige Ergebnisse der spezifischen Hyposensibilisierung	23
2.0.0. Eigene Untersuchungen	
2.1.0. Inhalt und Ziel der Untersuchung	25
2.1.1. Kriterien bei der Auswahl der untersuchten Personen	25
2.1.2. Aufteilung der Probanden auf verschiedene Gruppen	26
2.1.3. Art und Zeitpunkt der spezifischen Hyposensibilisierung	26
2.2.0. Untersuchungsmethodik	31
2.2.1. IgG-Bestimmung	31
2.3.0. Beschreibung der Ergebnisse	32
2.3.1. Auswahl der zur Auswertung herangezogenen IgG-Werte	34
2.3.2. Kasuistik	35
2.3.3. Tabellen	38
3.0.0. Diskussion	40
4.0.0. Zusammenfassung	43
5.0.0. Literaturangaben	44

O.O.O. Einleitung

Die spezifische Hyposensibilisierung hat heute als kausale Therapie ihren festen Platz unter den Behandlungsmöglichkeiten allergischer Krankheitsbilder, insbesondere der Pollinosis in Form der Rhinitis vasomotorica und des Asthma bronchiale. Wenn wir auch in den Corticoiden ein wirksames Mittel besitzen, die klinische Symptomatik zu beseitigen, zumindest zu lindern, so ist man doch in der Anwendung von Steroidhormonen zurückhaltender geworden. Zudem zeigt der Verlauf allergischer Erkrankungsbilder häufig eine Zunahme der Beschwerden, die eine höhere Dosierung der Corticoide erfordern.

Eine der Hauptschwierigkeiten bei der Behandlung von Allergikern ist das Fehlen objektiver Maßstäbe für das Ausmaß der Beschwerden und die Schwere der Symptome wie Augenjucken, Augentränen, Nasenlaufen und Atembeschwerden.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob sich ein klinisch-immunologisches Korrelat zwischen der Höhe des IgG-Spiegels im Serum unbehandelter, mit wässrigen oder öligen Pollenantigensuspensionen behandelter Pollenallergiker und dem von den Patienten selbst angegebenen Ausmaß ihrer Beschwerden herstellen läßt.

1.0.0. Literaturübersicht

1.1.0. Geschichtlicher Rückblick

Das Heufieber, durch viele kasuistische Schilderungen schon seit langer Zeit bekannt, wurde erstmals 1828 von John Bostock als "hay fever" bezeichnet und ist zum Anlaß der Erforschung allergischer Krankheiten geworden.

Blackley erkannte 1873 die Pollen als auslösendes Agens (1), was 1903 von Dunbar bestätigt werden konnte (2). Er unternahm als erster den Versuch, ein Immunserum gegen Pollenprotein herzustellen, nachdem er beobachtet hatte, daß eine 24 Stunden nach der ersten Applikation auf die Bindehaut aufgetragene Pollenaufschwemmung eine geringere Reaktion hervorrief, sozusagen eine Hyposensibilisierung.

1902 wurde von Richet und Portier ein Phänomen mit dem Namen "Anaphylaxie" beschrieben (3), bei dem bei Tieren nach Immunisierung mit Seeanemonenextrakten die Zweitinjektion des Extraktes nach drei Wochen nicht zur erwarteten Abschwächung der Reaktion, sondern zum Tod der Versuchstiere führte. Auf der Suche nach den Reaktionskörpern dieses Geschehens wurden verschiedene Schemata entwickelt.

1906 führte Pirquet den Allergie-Begriff ein, den er als gegenüber der Norm veränderte Reaktionsweise auf ein Antigen nach bereits erfolgter erstmaliger Reaktion mit diesem Antigen definierte (4).

Im selben Jahr wurde von Wolff-Eisner das Heufieber als Überempfindlichkeitsreaktion erkannt (5).

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß sich bei einem Tier, das einen anaphylaktischen Schock überstanden hat, ein vorübergehendes bis zu vierzehn Tagen anhaltendes Refraktärstadium entwickelt. In diesem Zeitraum zugeführte schockauslösende Dosen des spezifischen Allergens werden reaktionslos vertragen. Diesen Zustand der Reaktionslosigkeit bezeichnete Otto als "Antianaphylaxie" (6).

Besredka gelang es 1907, sensibilisierte Tiere vor dem Schock nach Antigeninjektion zu bewahren, wenn das Antigen nicht auf einmal, sondern wiederholt in kleinen Mengen - in "refracta dosi" - appliziert wurde. Wenn Besredka auch von falschen Vorstellungen bezüglich der Reaktionskette ausging, so begründete er doch das Verfahren der Hyposensibilisierung. 1909 schloß sich Besredka der Vermutung von Roux an, daß sensibilisierende und desensibilisierende Substanz im Serum diegleiche sei. Im Jahre 1910 erschien die Arbeit Besredkas, die als Grundlage der heute noch üblichen Hyposensibilisierungs-Methode mit fraktionierten, niedrigen, allmählich ansteigenden Dosen gelten darf (7).

Die ersten Hyposensibilisierungsversuche am Menschen sind wohl von Stanculeanu und Nita ausgeführt worden (8).

Freeman und Noon führten 1911 Besredkas Methode zur Behandlung des Heufiebers mittels Pollenantigensuspensionen ein (9,10). Dieses Behandlungsprinzip wurde als "spezifische Desensibilisierung" bezeichnet und in der Folge mit einer großen Anzahl anderer exogener Antigene angewendet.

Prausnitz und Küstner gelang 1921 mit ihrem bekannten Versuch der Nachweis spezifischer Stoffe im Serum von Allergikern, die eine entscheidende Rolle bei der Auslösung der allergischen Reaktion spielen (11). Man nannte diese Stoffe "Reagine" - das sind spezifische Antikörper, deren Zuordnung zur Gruppe der Immunglobuline als IgE erst in jüngerer Zeit durch Ishizaka und Johansson erfolgt ist (12,13).

Cooke und Mitarbeiter beschrieben 1935 ihre Beobachtung vom Auftreten "blockierender Antikörper" im Serum von solchen Patienten, die einer hyposensibilisierenden Behandlung unterzogen wurden. Diese Antikörper vermögen die Reaktion zwischen Allergen und Reagin abzuschwächen oder

aufzuheben. Sie wirken also eher hemmend auf eine Schockentstehung, bei der Allergie somit "blockierend" (14).

Eine gute, ausführliche Übersicht über die Immunologie und Immunopathologie jüngerer Zeit findet sich bei Steffen (15) und in dem Buch von Humphrey und White (16). Es werden dort nach heutigem Stand die Auffassungen über Antigene, Antikörper, Antikörperbildung sowie Antigen-Antikörperreaktionen vermittelt.

Im folgenden wird der Begriff Hyposensibilisierung dem der Desensibilisierung vorgezogen, da letzterer eine Befreiung von der Allergie enthält, die jedoch mit der von Besredka angegebenen Methode nicht erreicht werden kann.

1.2.0. Die allergische Reaktion - Sonderform des Immungeschehens

Beim Gesunden sehen wir das Wesen der Immunantwort gerade darin, daß dem Organismus eine spürbare Auseinandersetzung mit Antigenen (also Fremdsubstanzen) erspart wird, indem zum Beispiel die pathogenen Effekte gewisser Krankheitserreger gelöscht werden. Man bezeichnet diesen willkommenen Zustand als Immunität, versucht ihn sogar dort, wo er sich nicht von alleine einstellt, durch Impfung herbeizuführen.

Bei der Allergie laufen diese Immunreaktionen nicht in vorteilhafter Weise ab, sondern sind für den Organismus belastend, wenn nicht gar gefährdend. Dabei sind diese Immunreaktionen meist gegen harmlose Substanzen gerichtet. Dementsprechend begreifen wir Allergie heute nicht mehr im Sinne Pirquets als spezifisch induzierte Reaktionsänderung (4), sondern nach der Definition von Doerr, an die sich auch die Empfehlung der internationalen Nomenklatur-Kommission hält (17). Danach ist Allergie die spezifisch veränderte Reaktionsbereitschaft infolge Antikörperdiathese. Allergie ist also nicht Krankheit, sondern Phänomen der Reizbeantwortung. Die sich aufgrund wiederholter Antigenapplikation wegen einer bestehenden Antikörperdiathese entwickelnde Symptomatik wird als "Allergose" oder "allergische Krankheit" bezeichnet.

Es sollen hier nur die durch humorale Antikörper ausgelösten Reaktionen vom Soforttyp besprochen werden, da exogene Allergien alle nach dem serologischen Muster der Typ I - Reaktion nach Gell und Coombs ablaufen (18). - Die anaphylaktische Reaktion ist das Resultat der biochemischen Folgen einer generalisierten Immunkomplexbildung eines homozytotropen, spezifischen Reagens (IgE) mit dem zugehörigen Allergen sowie der daraus resultierenden Freisetzung von sogenannten "Mediatorstoffen".

Die Fixierung des Reagins erfolgt an den Mastzellen. Man könnte demnach von einer passiven Sensibilisierung der Mastzellen mit dem aktiven Antikörper sprechen. Dadurch kommt es zu einer Permeabilitätsänderung und einer Verminderung des osmotischen Gefälles in Richtung des intrazellulären Raumes und schließlich zur schon erwähnten Mediator-Freisetzung, wodurch immunologisch unspezifische Vorgänge ausgelöst werden, welche die eigentliche Symptomatik dieses Reaktionstyps ausmachen. Klinisch sieht man einen anaphylaktischen Schock, ein Asthma bronchiale, Heufieber oder eine Urticaria. Diskretere Symptome sind Temperatursturz, Blutzuckersenkung und Blutgerinnungshemmung. Dabei ist das Ausmaß der klinischen Symptomatik abhängig von der Expositionszeit, der Allergenmenge in der Umwelt und der Menge des aufgenommenen Allergens, dem Grad der bereits erfolgten Sensibilisierung und dem Vorhandensein blockierender Antikörper, über die noch zu sprechen sein wird.

Den Mediatoren, auch als "H-Substanzen" wegen ihrer im Prinzip histaminähnlichen Wirkung zusammengefaßt, ist ihre baldige Inaktivierung nach Wirkungseintritt gemeinsam. Das erklärt vermutlich die Flüchtigkeit der anaphylaktischen Reaktion und das Ausbleiben eines Gewebeschadens.

Histamin: Schon 1929 hatte Dale auf die Wirkung des Histamins bei Meerschweinchen hingewiesen, die mit der der allergischen Reaktion übereinstimmte. Die Freisetzung von Histamin während der allergischen Reaktion an den Mastzellen wird durch besondere Reaktionen zwischen aktiven Reaginteilen und spezifisch sensitiven Stellen der Mastzellenoberfläche in die Wege geleitet (19). Parallelgehend mit morphologischen Veränderungen in der sensibilisierten Gewebsmastzelle während der antigeninduzierten Histaminfreisetzung kommt es zu einem Kaliumverlust mit Natriumeinstrom in die Zelle. Bei diesen ganzen Zellreaktionen handelt es sich um einen energieabhängigen Vorgang

unter Verbrauch von Calciumionen (20). Die Histaminfreisetzung ist ein aktiver, mehrstufiger Prozeß, wobei Katecholamine und Methylxanthine die Histaminfreisetzung stoppen (21). Das ist ein Hinweis darauf, daß die zyklische 3'5'-AMP eine Rolle in der zellulären Reaktion spielt. Denn die Katecholamine stimulieren die Adenylcyclase, die die Bildung von zyklischem 3'5'-AMP aus ATP fördert (22).

Serotonin (5-Hydroxytryptamin): Serotonin kommt in den Mastzellen von Nagetieren z.B. von Ratten vor und wird dort bei allergischen Reaktionen freigesetzt (23), bei anderen Tierarten hat es nur eine geringe Bedeutung, während für den Menschen noch keine Sicherheit besteht, ob Serotonin eine Funktion als Wirkstoff einer Antigen-Antikörper-Reaktion erfüllt (24). Produktionsstätten sind z.B. die chromaffinen Zellen der Darmschleimhaut. - Wie beim Kaninchen sind auch die menschlichen Thrombozyten reich an Serotonin. Die Freisetzung erfolgt vermutlich beim allergischen Geschehen zusammen mit Histamin (25). Für das Kaninchen konnte eine Wirkung des Serotonins an sensiblen Rezeptoren nachgewiesen werden (26). - Insgesamt jedoch spielt Serotonin bei allergischen Sofortreaktionen des Menschen wenn überhaupt eine ganz untergeordnete Rolle.

Bradykinin: Diese Substanz, die aus einer inaktiven Vorstufe enzymatisch in die aktive Form übergeführt werden muß, erhöht die Membranpermeabilität, dilatiert die kleinen Gefäße mit konsekutivem Blutdruckabfall, erregt die glatte Muskulatur, begünstigt die Leukozytenemigration und ruft Schmerzempfindung hervor. Diese Bradykinin-Wirkungen lassen sich nicht durch Histamin-Antagonisten beeinflussen (27).

Slow-Reacting-Substance (SRS-A): Die Bildung erfolgt nach Einsetzen der anaphylaktischen Reaktion im Gewebe. Das Wirkungsmaximum wird etwa fünfzehn Minuten nach Allergenaufnahme erreicht (daher "slow"). Die Wirkung besteht in einer langsamen, aber anhaltenden Kontraktion glatter

Muskelzellen, weswegen in diesem Mediator die wichtigste Überträgersubstanz des Asthma bronchiale gesehen wird. Eine Inaktivierung durch Antihistaminika erfolgt nicht (28). Die chemische Zusammensetzung der SRS-A ist noch nicht geklärt. Aus ihrem Lösungsverhalten wird in ihr ein fest an ein Protein gebundenes Lipoid vermutet (29).

Azetylcholin: Dieser Stoff ist nicht obligat an der Antigen-Antikörper-Reaktion beteiligt. Man denkt an eine Hemmung der Cholinesterase durch Histamin und Serotonin, wodurch eine protrahierte Azetylcholinwirkung mit parasympathikomimetischem Effekt bewirkt werden soll.

Heparin: Bei starken Antigen-Antikörper-Reaktionen wie z.B. beim anaphylaktischen Schock wird die Gerinnungsfähigkeit des Blutes stark herabgesetzt. Dieser Effekt beruht auf einer meßbaren, erheblichen Freisetzung von Heparin.

1.3.0. Antigene

Die klassische Antigendefinition beinhaltet drei Eigenschaften: 1. großes Molekulargewicht, 2. Eiweißnatur und 3. Fremdartigkeit gegenüber dem Organismus, der reaktiv Antikörper bildet. Antigene vermögen die Synthese von Immunglobulinen bzw. die Entstehung von Immunzellen auszulösen, mit denen sie in eine spezifische Reaktion treten. Von diesen "Vollantigenen" sind die "Haptene" zu unterscheiden. Haptene sind niedermolekulare Verbindungen, die erst nach Koppelung an ein Protein (Carrier) Antigeneigenschaft erlangen und damit eine Immunantwort auszulösen vermögen. Schließlich sind noch die Autoantigene zu erwähnen; dies sind körpereigene Stoffe, die wegen eines Defekts im immunologischen System nicht mehr als dem eigenen Organismus zugehörig erkannt werden und daher Antigeneigenschaften erhalten.

Die Immunogenität eines Antigens - seine Fähigkeit, eine Immunantwort zu induzieren - hängt von verschiedenen Faktoren ab, unter welchen die Kettenlänge der Polypeptide neben dem Molekulargewicht, der Konformation und der Konfiguration⁺ eine hervorragende Stelle einnimmt. Die antigene Wirkung eines Eiweißmoleküls ist bei einer Folge von fünf Oligipeptiden noch erhalten.

Die Spezifität eines Antigens wird von der chemischen Struktur der determinanten Gruppen bestimmt, von denen bei natürlichen Antigenen im allgemeinen mehrere - gleiche oder verschiedene - vorhanden sind. Da diese Gruppen isoliert nicht zur Antikörperbildung befähigt sind, drücken sie prinzipiell dasselbe aus wie die oben erwähnten Haptene.

- - - - -

⁺ Konformation: Anzahl der verschiedenen in der Peptidkette enthaltenen Aminosäuren

Konfiguration: Nebeneinander von L- und D- Formen

Entsprechend ihrer Herkunft werden endogene und exogene Antigene unterschieden. Endogene Antigene werden im Körper selbst gebildet wie z.B. Infektionsantigene bei Bakterienzerfall oder Invasionsantigene als parasitäre Zerfalls- oder Reaktionsprodukte. Exogene Antigene dringen durch Haut oder Schleimhäute in den Organismus ein. Von diesen interessieren hier die inhalativen Antigene, die als Allergene bei Personen mit besonderer Antikörper-Diathese die Eigenschaft haben, die Bildung allergischer Antikörper - der Reagine - zu induzieren. Von den Inhalationsantigenen werden im folgenden die wichtigsten kurz beschrieben.

Hausstaub: Der Hausstaub ist keine einheitliche, definierbare Substanz, sondern enthält verschiedene Stoffe wie Baumwollfasern, Federpartikel, Schimmelsporen usw. Es ist bislang unklar, welcher Bestandteil des Hausstaubes die antigene Fraktion enthält. Vannier und Campbell (30) gewannen aus Hausstaub eine Allergenfraktion, die zu 5 % aus Polypeptiden und zu 95 % aus einem Gemenge von sauren Polysacchariden bestand. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß Hausstaub aus verschiedenen Gebieten der Erde in großer Zahl *Dermatophagoides* sp. - eine Milbenart - enthält (31).

Schimmelpilze: Antigene Eigenschaften besitzen sowohl die Sporen als auch die Myzelien der Schimmelpilze, wobei erstere nach Davies (32) die größere Antigenität besitzen. Der Sporengehalt der Luft ist abhängig von klimatischen Bedingungen. Hervorzuheben unter der Vielzahl bekannter Schimmelpilze ist der oft auftretende Hausschwamm (*Merulius lacrymans*), der z.B. Holzdecken und Dachbalken befällt.

Tierhaare: Haare, Federn und Schuppen von Tieren haben ausgeprägte Antigeneigenschaften. Besonders Pferdehaare, Federn und Katzenhaare zeichnen sich durch hohe Antigenität aus. Auch Insektenpartikel spielen als Inhalationsantigene eine Rolle (33).

Pollen: Pollen heufiebererregender Pflanzen sind starke Allergene, in denen mehrere Partialantigene enthalten sind. Über die Zuordnung der aktiven Komponente zu einer bestimmten Proteingruppe besteht keine Einigkeit. Molekulargewichtsangaben schwanken zwischen 5 000 und 14 000 (34). Die allergen wirksamen Pollen stammen überwiegend von Windblütlerpflanzen; denn neben den starken sensibilisierenden Eigenschaften einer Pollenart ist auch deren massive Anreicherung in der Luft erforderlich. Letzteres setzt das häufige Vorkommen Pollen ausstreuender Pflanzen in einem Landstrich voraus. So kennen wir z.B. bei uns keine Ragweed-Pollinosis, eine der wichtigsten heufiebererregenden Pflanzen aus der Gruppe der Ambrosiaceen in Amerika. Der Pollengehalt der Luft ist von meteorologischen Faktoren wie Sonne, Wind und Regen abhängig. Bisher ließ sich keine Relation zwischen Pollengehalt der Luft und klinischem Beschwerdebild aufstellen, da das Auftreten klinischer Erscheinungen nicht zuletzt ein individuelles Schwellenproblem ist. Allerdings läßt sich die aktuelle Bedeutung des jeweiligen Pollengehaltes der Luft nachweisen (35)

1.4.0. Die spezifische Hyposensibilisierung und ihre Grundlagen

Seit der Beschreibung der Antianaphylaxie als Refraktärstadium gegenüber schockauslösenden Dosen eines Antigens bis zu vierzehn Tagen nach Überstehen eines anaphylaktischen Schocks durch Otto und der von Besredka inaugurierten Hyposensibilisierungsbehandlung ("refracta dosi") ist die Wirksamkeit dieser Behandlungsform weitgehend unbestritten. Dabei spielen zwei Globulinfraktionen des Serums eine besondere Rolle.

Blockierende Antikörper: Ihre Wirkung wird seit der Beschreibung durch Cooke 1935 und Loveless 1940 in ihrer Fähigkeit gesehen, das Allergen zu "neutralisieren" d.h. dessen Reaktion mit den sensibilisierenden Serumfragmenten zu verhindern (36). Chemisch gesehen gehören sie der IgG-Fraktion an (37), im Gegensatz zu den noch zu beschreibenden Reaginen sind sie thermostabil (38).

Reagine: Seit dem Versuch von Prausnitz und Küstner und den Untersuchungen von Coca und Grove (39) gibt es den Begriff des Reagins. Wurden die Reagine zunächst als Immunglobuline vom Typ G angesehen, zeigten die Untersuchungen von Ishizaka und Mitarbeitern sowie von Johansson und Mitarbeitern, daß sie einem neuen Immunglobulintyp - IgE - zugerechnet werden müssen (13, 40, 41, 42). Anti-IgE-Seren können die Reagin-Aktivität vollständig beseitigen. Die besondere Eigenschaft der Reagine ist ihre Tendenz zur Zellbindung, die sehr lange anhält, so daß die allergische Reaktion noch nach Wochen ausgelöst werden kann. Die IgE-Halbwertszeit beträgt 9 - 15 Tage, die normale Serumkonzentration ist sehr niedrig (0,1 - 0,7 µg/ml). Die Ursache der Zellaffinität der Reagine ist noch unklar. Die reaginbedingte allergische Reaktion läuft wie folgt ab: Zunächst findet eine IgE-Bindung an Zellrezeptoren vor allem der basophilen Granulozyten oder der Mastzellen statt, daraufhin erfolgt die Reaktion der

beladenen Zellen mit dem Allergen, als deren Folge es zum Anlaufen enzymatischer Prozesse kommt, die zur Freisetzung der Mediator-Substanzen, insbesondere des Histamins, führen. IgE kommt auch im Serum gesunder Menschen vor. Neuere Untersuchungen berichten von einer sensibilisierenden Eigenschaft auch einer der Immunglobulinklasse IgG₄ zuzurechnenden Globulinfraktion des Serums (43).

Die Wirkung der spezifischen Hyposensibilisierung wird allgemein darin gesehen, daß die Applikation des Allergens die Bildung blockierender Antikörper zu induzieren vermag.

Die zur spezifischen Hyposensibilisierung verwendeten Antigensuspensionen werden nach zwei Methoden standardisiert: 1. Noon-Einheit: Das ist jene Pollenaktivität, die aus 10⁻⁶ Timotheepollen extrahiert werden kann (10). Da diese Standardisierungsmethode eine Reihe von Ungenauigkeiten enthält, z.B. die äußerst unterschiedliche Antigenpotenz der verschiedenen Pollengattungen unberücksichtigt läßt, wird heute vielfach die folgende Standardisierung verwendet. 2. PNU (Protein-Nitrogen-Unit): Dieser Parameter fußt auf einer Bestimmung des Eiweiß-Stickstoffgehaltes der Antigensuspension, da eine relativ gute Korrelation zwischen klinischer Reaktion und der Anzahl der verabreichten PNU-Einheiten besteht (44).

Die bei der spezifischen Hyposensibilisierung verwendeten Allergene können als wässrige oder als Depot-Suspensionen appliziert werden. Die wässrigen Suspensionen haben den Nachteil einer relativ hohen Zahl erforderlicher Injektionen zum Erreichen der angestrebten Enddosis. - Die Methode mit dem Depot-Präparat nach E.A. Brown (45), einer Wasser-Öl-Antigen Emulsion im Verhältnis 60:40:100, zur Durchführung der sogenannten "repository Therapy" ist mit weit größerem Risiko z.B. der Bildung von Fremdkörperriesengranulomen als die herkömmliche Hyposensibilisierung belastet, da die emulgierte Suspension relativ instabil ist und einer besonderen Behandlung bedarf.

Zur Vermeidung von injektionsbedingten Nebenreaktionen wurde eine spezielle Injektionstechnik, die "vitellinic injection", angegeben (46). - Neuerdings ist eine wasserlösliche, aluminiumpräzipitierte Pyridin-Allergen-Suspension nach Fuchs und Strauss (47) weitverbreitet als Depot-Präparat in Gebrauch. - Ein drittes, wie das zweite häufig verwendete Depot-Präparat ist eine tyrosinadsorbierte Allergensuspension.

Die Applikation der Allergensuspension erfolgt im allgemeinen subkutan mittels einer Tuberkulinspritze. - Die perorale Gabe von Antigenen hat sich wegen der unsicheren gastrointestinalen Resorption nicht durchgesetzt. Lediglich bei Kindern wurden mit dieser Methode zufriedenstellende Ergebnisse erzielt (48). Die Vorteile infolge entbehrlicher Injektionen liegen auf der Hand, die Erfolge sind jedoch nicht überzeugend. - Die von Herxheimer angegebene "inhalative Desensibilisierung" (49) hat theoretisch gesehen den Vorteil, daß die Behandlung direkt am Erfolgsorgan des allergischen Geschehens angreift, wobei das Antigen als Aerosol angeboten wird. Diese aufwendige und komplikationsreiche Methode hat sich als Therapieform nicht durchsetzen können. Zudem waren die Ergebnisse denen der sub- oder intrakutanen Hyposensibilisierung deutlich unterlegen.

Der Ablauf einer spezifischen Hyposensibilisierungsbehandlung sollte in der symptomfreien Periode beginnen d.h. p r a e s a i s o n a l vor Beginn der Pollenflugzeit. Es können dann höhere Antigenkonzentrationen zugeführt werden ohne das Risiko einer zusätzlichen äußeren Sensibilisierung. Zudem bietet eine höhere Enddosis mehr Gewähr für einen Behandlungserfolg als eine niedrigere (50). - Die p e r e n n i a l e Therapie kann sich an eine erstmals durchgeführte praesaisonale Behandlung anschließen (51). Dabei müssen die Injektionsintervalle in der pollenflugfreien Zeit erweitert und die Konzentrationen der einzelnen Injektionen während der Exposi-

tionszeit gesenkt werden. Die Injektionen erfolgen intrakutan, wobei abhängig von der Lokalreaktion der vorangegangenen Injektion die Dosis gesteigert werden kann (52). Diese Methode ist gegenüber der praesaisonalen Therapie bei sorgfältiger Durchführung nicht risikoreicher.

1.4.1. Anwendungsgebiet der spezifischen Hyposensibilisierung und ihre Kontraindikationen

Ziel einer kausalen Therapie ist das Bemühen, auf die Antigen-Antikörper-Reaktion bzw. ihr Reaktionsprodukt als den eigentlichen pathogenen Gewebereiz Einfluß zu nehmen, indem zirkulierende Antikörper gebildet werden. Jeder Behandlung einer allergisch bedingten Erkrankung hat naturgemäß die Suche nach dem auslösenden Allergen voranzugehen, dessen Ausschaltung die wirksamste Behandlung des betroffenen Patienten darstellt. Dies gelingt mit relativ geringem Aufwand und meist ohne Schwierigkeiten bei allergen wirksamen Nahrungsmitteln. Bei Inhalationsallergenen kommt diese Möglichkeit kaum in Betracht, wenn auch in jüngster Zeit industriell gefertigte Klimaanlagen angeboten werden, die kleinste Partikel absorbieren können (53).

Aus den Fällen, in denen sich eine Antigenkarenz nicht durchführen läßt oder diese als unzumutbar erscheint, ergeben sich die drei wichtigsten Indikationen zur Einleitung einer Hyposensibilisierungsbehandlung: 1. Nachweis im täglichen Leben nicht ausschaltbarer ubiquitärer Allergene (z.B. Pollen, Sporen, Insektenpartikel); 2. lebensnotwendige Medikamente (z.B. Insulin, Penicillin); 3. Berufsallergene, bei denen eine Expositionsprophylaxe einen Berufswechsel oder eine Geschäftsaufgabe zur Folge hätte (z.B. Mehl, Holzstaub). Neben diesem Indikationskatalog ist ein schmales Antigenspektrum bei der Antigenanalyse Voraussetzung einer erfolgversprechenden Behandlung (54).

Kontraindikationen

Jede schwere Allgemeinerkrankung fieberhafter, generalisierter oder neoplastischer Natur stellt eine absolute Kontraindikation der spezifischen Hyposensibilisierung dar. Folgende fünf Kontraindikationen können als allgemein gültig angesehen werden:

Tuberkulose: Insbesondere bei tuberkuloallergischen Augenerkrankungen können unter einer Hyposensibilisierungsbehandlung erhebliche Komplikationen als Folge unspezifischer Herdreaktionen des Augenleidens auftreten. Das Gleiche gilt für die Lungentuberkulose, jedoch ist man wegen der verbesserten Chemotherapie und Verlaufsbeobachtungen, die von einem besseren Heilungsverlauf der mit allergischem Asthma kombinierten Lungentuberkulose unter Hyposensibilisierungsbehandlung berichten, nicht mehr so zurückhaltend mit der Einleitung einer spezifischen Hyposensibilisierung. In jedem Falle sollte vor Einleitung der Behandlung eine röntgenologische Kontrolle des Lungenbefundes vorgenommen werden.

Infekte: Besonders an Reaktionsorganen des allergischen Geschehens können Infektionen unter einer Hyposensibilisierungsbehandlung einen mit Komplikationen belasteten Verlauf nehmen. Das Vorliegen einer eitrigen Rhinitis, Sinusitis oder von Tonsillitiden sollte ausgeschlossen werden. Gegebenenfalls hat der Behandlung eine Sanierung der Foci voranzugehen.

Erkrankungen entzündlicher Art: oder solche, deren ein Auto-Immun-Mechanismus auslösend oder begleitend zugrunde liegt, schließen eine Hyposensibilisierungsbehandlung aus. Hier sind u.a. Leber- und Nierenerkrankungen, Thyreotoxikose und dekompensierte Vitien zu nennen. Degenerative Prozesse können durch die Antigen-Antikörper-Reaktion beschleunigt werden.

Strukturveränderungen der Reaktionsorgane, insbesondere irreversible Veränderungen der Lungen wie Bronchiektasen und Emphyse, lassen den Erfolg einer Hyposensibilisierungsbehandlung von vornherein als fragwürdig erscheinen. Durch Herdreaktionen bei einer spezifischen Hyposensibilisierung können diese Zustände sogar weiter fortschreiten.

Gravidität: Durch die Umstellung des hormonellen Haushaltes während der Schwangerschaft wird der gegenwärtige Sensibilisierungsgrad Veränderungen und Schwankungen unterworfen, die eine adäquate Dosierung der zuzuführenden

Allergensuspension erschwert (55). Zudem muß im Rahmen der Antigen-Antikörper-Reaktion mit der Freisetzung von Mediator-Substanzen gerechnet werden, unter denen Histamin Kontraktionen der sich in erhöhter Reaktionsbereitschaft befindlichen Uterusmuskulatur hervorrufen kann. Blutungen, Auslösung von Wehen und eventuell sogar Abort sind die Folge. - Dagegen muß eine Hyposensibilisierungsbehandlung nach Erreichen der Enddosis wegen eintretender Schwangerschaft nicht unterbrochen werden.

1.4.2. Praktische Durchführung der spezifischen Hyposensibilisierung

Die Durchführung einer spezifischen Hyposensibilisierungsbehandlung hat als wichtigsten Punkt zur Voraussetzung, daß das auslösende Allergen bzw. Allergenspektrum bekannt ist. Nach Waldbott (56) sind die Verabreichung ausreichender Dosen und die Vermeidung von Überdosierungen zwei weitere grundlegende Bedingungen. Die bei der Behandlung zu berücksichtigenden Faktoren lassen sich in fünf Punkten beschreiben:

1. Die verabreichten Allergensuspensionen stellen im allgemeinen eine Mischung differenter Alleregene dar, die nach Möglichkeit nur die nach der Hauttestung aktuellen Allergene enthalten soll. Eine zunehmende Zahl von Allergenen in der Suspension hat erstens einen gegenseitigen Verdünnungseffekt, und zweitens nimmt damit die Häufigkeit allergischer Nebenreaktionen zu.

2. Die Initialdosis hat sich nach dem Ausfall der Reaktion bei der Hauttestung zu richten. Gegebenenfalls muß mit ganz wenigen PNU-Einheiten begonnen werden. Dabei wird mit einer Verdünnung (in Zehnerpotenzen) der von der Industrie gelieferten unteren Konzentrationsstufe gearbeitet. - Wenn die bei der Testung vor der nächst fälligen Konzentrationsstufe entstehende Quaddel sehr groß ist, Pseudorodien zeigt und sich ein Erythem bildet, das sich entlang der Lymphbahnen fortsetzt, dann muß die niedrigere Dosierung ein weiteres Mal beibehalten werden.

3. Bei der sogenannten Standardbehandlung mit wässrigen Allergensuspensionen erfolgen die Injektionen jeden zweiten oder dritten Tag, die Dosissteigerung beträgt bei den niedrig dosierten Lösungen zwischen 30 und 50 %, bei den höher dosierten Lösungen zwischen 10 und 20 %. Die Enddosis soll das 1 000 bis 10 000 fache der Initialdosis betragen, im allgemeinen werden 10 000 PNU-Einheiten angestrebt (57). Bei stark sensibilisierten Personen sollte

die Dosissteigerung 20 % nicht übersteigen. - Bei den Depot-Suspensionen erfolgen die Injektionen etwa alle zehn Tage.

4. Im allgemeinen gilt der Satz, daß in Bezug auf den Hyposensibilisierungserfolg eine möglichst hohe Enddosis einer konstant niedrigen Dosierung deutlich überlegen ist, insbesondere bei der praesaisonalen Behandlung (50). Eine widersprüchliche Aussage dazu macht Citron, der bei Dosen von 50 000 PNU den gleichen Effekt wie bei 10 000 PNU sieht (58).

5. Als Applikationsart wird heute am häufigsten die subkutane Injektion durchgeführt. Mittels einer Tuberkulin-spritze erfolgen die Injektionen an der Streckseite des Oberarmes. Eine versehentliche intravasale Injektion ist strikt zu vermeiden, da sie die häufigste Ursache unerwünschter Nebenreaktionen darstellt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die hyposensibilisierende Behandlung mit wässrigen oder Depot- Allergensuspensionen nicht schematisch, sondern individuell erfolgen soll entsprechend der für jeden Patienten zu bestimmenden Toleranzgrenze gegenüber den applizierten Antigenen (50,59,60). Auch der jeweilige Pollengehalt der Luft, der abhängig von der Wetterlage ist, muß bei der Dosierung bedacht werden.

1.5.0. Bisherige Ergebnisse der spezifischen Hypo- sensibilisierung

Obwohl die spezifische Hyposensibilisierung schon seit vielen Jahren in die Behandlung der Allergosen eingeführt ist, fehlt bis heute ein sicherer Maßstab zur Beurteilung eines Behandlungserfolges, wenn auch eine allgemeine Übereinstimmung über die Besserung des klinischen Beschwerdebildes nach ein- oder mehrmaliger Hyposensibilisierungsbehandlung besteht. Die Schwierigkeiten in dieser Hinsicht beginnen bei den diagnostischen Methoden. So führt Gronemeyer (61) bezüglich der weitgehend angewendeten intrakutanen Hauttestungen aus, daß die Potenz einer Allergensuspension u.a. abhängig ist vom p_H -Wert der Lösung und der Anzahl der in einer Suspension enthaltenen Einzelantigene. Außerdem sagt eine positive Hautreaktion nichts aus über die Aktualität des betreffenden Antigens für die klinische Symptomatik. Da aber nach dem Ausfall der intrakutanen Testungen die Allergensuspension zusammengestellt wird, liegt hier eine Fehlerquelle. Umfangreichere diagnostische Maßnahmen können jedoch im Rahmen einer poliklinisch orientierten Allergiesprechstunde durchgeführt werden.

Klinische Erhebungen bezüglich des Behandlungserfolges einer spezifischen Hyposensibilisierung sind in großer Zahl durchgeführt worden (u.a. 62,63,64). Die entscheidende Fehlergröße solcher Untersuchungen besteht vor allem in der notwendigen Mitarbeit der Patienten. Wird die Befragung durch den behandelnden Arzt über einen zurückliegenden Abschnitt vorgenommen, können von den Patienten im allgemeinen nur summarische Angaben gemacht werden, abgesehen von der Beeinflussung durch die Art der Fragestellung etc. Eine Alternative zu dieser Methode wird vielfach in Protokollbogen gesehen; aber wer soll garantieren, daß der Patient z.B. täglich die notwendigen Eintragungen vornimmt. Somit erscheinen serologische Unter-

suchungen wie Messungen von IgG- und IgE-Serumkonzentrationen als einigermaßen objektive Kriterien in dieser schwierigen Situation. Zum Verhalten des IgG-Spiegels unter der spezifischen Hyposensibilisierung liegen viele widersprüchliche Arbeiten vor, wenn auch die Mehrzahl der Autoren einen Anstieg des IgG-Spiegels unter der Behandlung beschreibt (65,66,67,68,69). Einschränkend muß hier bemerkt werden, daß die blockierenden Antikörper, die durch IgG-Messungen erfaßt werden, nur eine IgG-Fraktion darstellen, deren Abgrenzung gegenüber den anderen IgG-Fraktionen bisher nicht gelungen ist. - Untersuchungen über das Verhalten des IgE-Spiegels beschreiben zunächst einen gegenüber nicht allergischen Personen um ein Vielfaches erhöhten IgE-Mittelwert (70), der unter der spezifischen Hyposensibilisierung abzusinken scheint. Eine Korrelation zu klinischen Daten erscheint hier besonders schwierig (u.a. 67,71,72). Schließlich gibt es noch Untersuchungen über die Histaminkonzentrationen im Serum bzw. Vollblut von Allergikern unter der Behandlung, und zuletzt sei noch eine weitere Methode erwähnt: Lichtenstein und Osler (73,74) beschrieben 1966, daß blockierende Antikörper enthaltendes Serum in vitro die Histaminfreisetzung aus gewaschenen sensibilisierten Leukozyten eines Allergikers nach Zugabe des spezifischen Antigens zu verhindern vermag. Auch die Aussagen, ob sich aus den mit dieser Methode erhaltenen Ergebnissen eine Korrelation zum klinischen Beschwerdebild herstellen läßt, sind widersprüchlich (66,75).

2.0.0. Eigene Untersuchungen

2.1.0. Inhalt und Ziel der Untersuchungen

Inhalt der eigenen Untersuchungen war die Bestimmung von IgG-Serumkonzentrationen bei Pollenallergikern vor, während und nach der Pollenflugzeit im Jahre 1974. Dabei war es nicht Zweck der Arbeit, den IgG-Spiegel in unmittelbaren Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Injektionen, der Gesamtdosis und dem Ablauf der Hyposensibilisierung zu bringen. Vielmehr sollte der IgG-Spiegel in unmittelbaren Zusammenhang mit der Pollenflugzeit 1974 - nach Abschluß der praesaisonal durchgeführten Hyposensibilisierungsbehandlung - gebracht werden. Es sollte besonders auf unterschiedliche Tendenzen im Verhalten des IgG-Spiegels bei den spezifisch hyposensibilisierten und den lediglich symptomatisch behandelten Patienten geachtet werden. Gefragt war nach einer Aussage über etwaige Korrelationen zwischen klinischem Verlauf und Verhalten des IgG-Spiegels innerhalb einer Saison in der Hoffnung, in dem IgG-Spiegel einen Parameter zu finden, mit dem die Besserung des klinischen Beschwerdebildes objektiv beurteilt werden könnte.

2.1.1. Kriterien bei der Auswahl der untersuchten Personen

Die für die Untersuchungen herangezogenen Patienten waren alles reine Pollenallergiker vom Typ I nach Gell und Coombs (18), die in den letzten Jahren keiner cosaisonalen Corticoidbehandlung unterzogen worden waren. Bei den Untersuchten bestanden kein Asthma bronchiale, weder durch Pollen noch durch andere Antigene z.B. bakterielle (intrinsic) bedingt, und auch keine sekundären Veränderungen am Nasen-Rachen-Raum abhängig oder unabhängig von einer Pollinose-Erkrankung. - Aufgenommen in den Kreis der Probanden wurden auslesefrei alle Patienten, die im März 1974 die Allergiesprechstunde der Medizinischen Poliklinik im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin auf-

suchten, sofern sie die oben beschriebenen Bedingungen erfüllten. Zur Diagnose-Stellung wurden anamnestisch-klinische Daten und der positive Ausfall der Prick-Testungen herangezogen (Tab. 1). Die klinische Aktualität der Antigene wurde bei deutlich positivem Ausfall der Hauttestungen als gegeben angenommen. Es wurden nur Patienten aufgenommen, bei denen sowohl Anamnese als auch Hauttestung eindeutig zu interpretieren waren.

2.1.2. Aufteilung der Probanden in verschiedene Gruppen

Angestrebt wurden 20 bis 25 Probanden pro Untersuchungsgruppe, die wie folgt unterschieden wurden:

1. Unbehandelte Pollinose-Patienten, die zum erstenmal die Allergiesprechstunde aufsuchten.
2. Pollinose-Patienten, die erstmalig oder zum wiederholten Male einer spezifischen Hyposensibilisierung mit wässrigen Antigensuspensionen unterzogen wurden.
 - . Patienten, die erstmalig einer spezifischen Hyposensibilisierung mit einem Tyrosinadsorbat-Allergenkomplex unterzogen wurden.
3. Eine weitere Gruppe gesunder Personen wurde aufgestellt zur einmaligen IgG-Bestimmung, um die Streubreite der IgG-Werte im Untersuchungsjahr beurteilen zu können.

2.1.3. Art und Zeitpunkt der spezifischen Hyposensibilisierung

Die Zusammensetzung der Allergensuspensionen erfolgte nach dem Ausfall der Testreaktion d.h. nach der Relation zwischen Quaddel und Pseudopodienhof. Die Behandlung mit wässrigen Antigenpräparationen (Gruppe 2) erfolgte praesaisonal und in einigen Fällen je nach aufgetretener Symptomatik bis unmittelbar zum Beginn der exogenen Pollenexposition d.h. der Pollenflugsaison, da wegen der schnellen Resorbierbarkeit der applizierten Antigenmenge die Dosissteigerung nur in sehr kleinen Schritten erfolgen kann. Diese kontinuierliche Konzentrationssteigerung in

Tab. 1 -a- Unbehandelte Pollinose-Patienten

		Hauptsymptomenzeit	Empfindlichkeiten nach dem Prick-Test
1.	B.D. m	April - Juni	Gräser ++, Bäume +
2.	E.J. w	April - Aug.	Sträucher +++, Gräser ++, Bäume ++, Blumen ++
3.	F.U. w	Juli - Sept.	Gräser ++
4.	H.R. w	April - Sept.	Gräser ++, Bäume +
5.	K.A. w	Juni - Aug.	Gräser ++, Vorsommerblumen ++
6.	K.B. m	März - Mai	Bäume ++
7.	M.W. m	April - Juni	Gräser ++, Bäume ++
8.	N.F. m	März - Juli	Gräser +
9.	N.M. w	Mai - Sept.	Gräser ++, Bäume ++, Hoch- und Spätsommerblumen ++
10.	S.K. w	April - Sept.	Gräser ++,
11.	S.P. m	Mai - Juli	Gräser ++
12.	W.E. w	Mai - Aug.	Gräser ++

+ keine oder nur sehr kleine Quaddel, Erythem unter 3 mm Durchmesser
 ++ Quaddel bis 3 mm Durchmesser und/oder Erythem bis 5 mm Durchmesser
 +++ Quaddel 3 bis 5 mm Durchmesser und Erythem

Tab. 1 -b- Wässrig Hyposensibilisierte

	Hauptsymptomenzeit	Empfindlichkeiten nach dem Prick-Test	Zusammensetzung der Hyposens.Lsg.
1. B.D. w	Mai - Aug.	Sträucher, Gräser, Bäume je ++	1 : 1 : 1
2. B.K. w	März - Mai	Sträucher +, Gräser, Bäume je ++	1 : 1 : 1
3. D.D. w	Juni - Aug.	Sträucher +, Gräser ++, Bäume +	1 : 2 : 1
4. D.H-J.m	Juni - Aug.	Sträucher, Gräser, Bäume je ++	1 : 1 : 1
5. D.E. w	Juli - Aug.	Gräser ++, Vorsommerbl. +	2 : 1
6. E.N. m	Mai - Aug.	Gräser +++, Weide +	2 : 1
7. F.K. m	Mai - Aug.	Gräser ++, Bäume +	2 : 1
8. F.M. m	Mai - Juni	Gräser +++, Bäume ++	2 : 1
9. F.U. w	Mai - Juni	Gräser +++, Bäume ++, Roggen +++	1 : 0 : 1
10. F.M. m	Mai - Juli	(Sträucher, Gräser, Bäume je +) (Frühlings- Vor-, Hoch-, Spätsommerbl.) wie 10.	1 : 4 wie 10.
11. F.R. w	Mai - Juli		1
12. F.B. m	Juni - Aug.	Sträuch.+, Gräs.++, Bäum.+ Blumen	0 : 2 : 1 : 0
13. F.E. w	April - Aug.	Gräser ++, Hochsommerbl. +	2 : 1
14. F.C. m	Mai - Sept.	Gräser +++, Sträuch., Bäume +, Bl.+	1 : 1 : 1 : 1
15. G.C. m	Mai - Aug.	Sträuch.+, Gräs.++, Bäum.+, Bl. +	1 : 1 : 1 : 0
16. G.K. m	Mai - Aug.	Sträuch., Gräs. +, Bäum., Frühl.Bl.	1 : 1 : 1 : 1
17. G.A. m	Juni - Sept.	Sträucher +, Gräser ++, Bäume	1 : 1 : 1
18. M.W. m	April - Aug.	Sträuch.+, Gräser +++, Bäum.+, Bl. +	1 : 2 : 1 : 1
19. SzW. w	März - Mai	Sträuch.+, Gräs.+, Bäum.+, Hochsomm.Bl.	1 : 2 : 2 : 1
20. B.L. w	März - Aug.	Sträuch., Gräs., Bäume, je ++ Vorsommerbl. ++, Hochsommerbl. +	2 : 2 : 1

kein Zeichen fragliche Reaktion

+ keine oder nur sehr kleine Quaddel, Erythem unter 3 mm Durchmesser
 ++ Quaddel bis 3 mm Durchmesser und/oder Erythem bis 3 mm Durchmesser
 +++ Quaddel 3 bis 5 mm Durchmesser und Erythem

Tab. 1 -c- Depot Hyposensibilisierte

	Hauptsymptomenzeit	Empfindlichkeiten nach dem Prick-Test	Zusammensetzung der Hyposens.-Lsg.
1. B.S. w	Juni - Juli	Sträucher +, Gräser +++, Bäume +	"Allergoid" (90), (91)
2. B.W. m	April - Aug.	Sträucher +, Gräser ++, Bäume +	
3. B.H. m	Mai - Aug.	Gräser ++, Früh.-Vor-Hochsommerbl. +	
4. H.J. m	Mai - Juli	Gräser ++	
5. J.C. w	Mai - Juli	Sträucher ++, Gräser +++, Blumen +	
6. J.H. w	Juni - Juli	Sträucher +, Gräser ++, Bäume +	
7. K.E. w	Mai - Sept.	Gräser ++	
8. K.U. m	April - Juni	Sträuch. +, Gräs. +, Bäume ++, Bl. +	
9. K.K. m	Aug. - Sept.	Hoch- und Spätsommerbl. je ++	
10. L.F. m	Juni - Juli	Gräser ++, Bäume +	
11. L.M. w	Juni - Sept.	Sträuch. +, Gräs. ++, Bäum. +, Früh.- und Vorsommerbl. je +	
		Hoch- und Spätsommerbl. je ++	
12. M.K. m	Juni - Juli	Gräser ++, Blumen ++	
13. S.I. w	Mai - Aug.	Sträuch., Gräs., Bäum. je +++, Blumen ++	
14. S.G. m	Mai - Aug.	Gräser ++	
15. W.G. m	Juni - Juli	Sträucher +, Gräser ++, Bäume ++	

+ keine oder nur sehr kleine Quaddel, Erythem unter 3 mm Durchmesser
 ++ Quaddel bis 3 mm Durchmesser und/oder Erythem bis 5 mm Durchmesser
 +++ Quaddel 3 bis 5 mm Durchmesser und Erythem

25 bis 30 Intrakutaninjektionen wird ermöglicht durch das Vorliegen dreier standardisierter Antigenkonzentrationen (I - III).- Die spezifische Hyposensibilisierung mit Depotsuspensionen wird mit drei praesaisonal verabreichten Depotinjektionen durchgeführt. In der Mehrzahl der Fälle jedoch fand die Applikation der dritten Depot-spritze unmittelbar vor Beginn der Pollenexposition statt.

Bei den wässrigen Suspensionen, deren Behandlungszyklus in allen Fällen kurz vor Beginn der Pollenflugzeit endete, ist daher die Gefahr systemischer hyperergischer Reaktionen sehr groß. In solchen Fällen wird die Hyposensibilisierungsbehandlung für die betreffende Saison abgebrochen.

Die durchschnittliche Manifestationsdauer der Pollinose bei den Unbehandelten betrug im arithmetischen Mittel 7,4 Jahre (2-18 Jahre), bei den wässrig Hyposensibilisierten 11,5 Jahre (3-36 Jahre) und bei den Depot-Hyposensibilisierten 10,3 Jahre (3-26 Jahre).

In Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung bestanden weder bei der Kontrollgruppe noch bei den untersuchten Patienten irgendwelche Schwerpunktsbildungen (siehe Tab. 2 und Tab. 3).

Tab. 2 Altersgruppen

	Unbeh.	Wässrig H.	Depot H.	Kontrollgr.
unter 15 J.	1	2	-	-
15 - 24 J.	4	4	6	10
25 - 35 J.	4	6	6	6
über 35 J.	3	8	3	-
Summe	12	20	15	16

Tab. 3 Geschlechtsverteilung

	Unbeh.	Wässrig H.	Depot H.	Kontrollgr.
männlich	5	11	9	8
weiblich	7	9	6	8
Summe	12	20	15	16

2.2.0. Untersuchungsmethodik

Entsprechend dem Ziel der Untersuchung, das Verhalten des IgG-Spiegels bei den zu untersuchenden Personen vom prae- bis zum postsaisonalen Zeitraum zu verfolgen, wurden die Patienten im Abstand von etwa vier Wochen zur Blutentnahme in die Allergiesprechstunde bestellt. Da die Kooperationsbereitschaft der Patienten begrenzt war, konnten die Blutentnahmen nur bei wenigen in vierwöchigen Abständen durchgeführt werden. Zudem lagen in dem Untersuchungszeitraum die Ferienmonate Juli und August, so daß in dieser Zeit besonders viele Ausfälle lagen.

Die entnommenen Blutproben wurden zentrifugiert, das gewonnene Serum vor der weiteren Verwendung tiefgefroren.

2.2.1. IgG-Bestimmung

Da es bei der Bestimmung der IgG-Konzentrationen vor allem auf die Konzentrationsschwankungen im vorbeschriebenen Zeitraum ankam, wurde zur quantitativen Bestimmung die radiale Immundiffusion gewählt entsprechend der Methode von Mancini (76).⁺ Dabei diffundieren die gelösten Antigenmoleküle radial von einem zylinderförmigen Startloch aus in eine gleichmäßig dicke, das entsprechende Antiserum enthaltene Gelschicht. Der entstehende Präzipitationszylinder vergrößert sich nach beendeter Diffusion nicht mehr. Es handelt sich somit um eine Endpunktdiffusion. Die Kreisfläche πr^2 (Fläche der Auftragsstelle plus Fläche des Präzipitatskreises) ist der Antigenmenge direkt

- - - - -

⁺Dieses Verfahren wird von der Firma Behring in ihren Tri-Partigen Platten angeboten. Bei diesen wird durch Mittestung dreier Standard-Humanserum-Konzentrationen eine Bezugskurve für jede Tri-Partigenplatte ermittelt, aus der die Werte für die Patientensera abgeleitet werden können.

und der Antiserumkonzentration im Reaktionsgel reziprok proportional.

2.3.0. Beschreibung der Ergebnisse

Nachdem die in das Ergebnis einfließenden IgG-Werte bestimmt waren - der Modus ist weiter unten beschrieben -, zeigte sich für Gruppe 1 (unbehandelte Pollinose-Patienten) in der Verteilung der Veränderung der IgG-Werte im Laufe des Sommers 1974 keine ausgeprägte Tendenz in irgendeiner Richtung. Die mittels wässriger Allergensuspensionen hyposensibilisierten Patienten (Gruppe 2) ließ bei fünfzehn Patienten einen Abfall, bei fünf Patienten einen Anstieg des IgG-Spiegels im Untersuchungszeitraum erkennen. Dieses Ergebnis wurde nach Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen (77), mit dem Zeichentest (Tabelle auf Seite 105) auf Signifikanz geprüft. Das Überwiegen des Abfalles von IgG konnte bei der zweiseitigen Fragestellung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $2\alpha < 5\%$ statistisch gesichert werden. - Auch bei der Gruppe der mit Tyrosinadsorbat-Allergensuspensionen hyposensibilisierten Patienten (Gruppe 3) fand sich bei zwölf Personen ein Abfall, bei drei ein Anstieg des IgG-Spiegels. Hier konnte ebenfalls bei der Signifikanzprüfung mit dem Zeichentest das Überwiegen des Abfalles von IgG bei der zweiseitigen Fragestellung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $2\alpha < 5\%$ statistisch gesichert werden.

Die Streubreite der IgG-Werte ließ im Vergleich mit der Kontrollgruppe sowohl prae- als auch postsaisonal eine annähernde Gleichverteilung der Werte erkennen (Tab. 4 und Tab. 5).

Tab. 4 IgG-Streubreite praesaisonal

	$\leq 900 \text{ mg\%}$	$900-1400 \text{ mg\%}$	$\geq 1400 \text{ mg\%}$
Kontrollgruppe	3	10	3
Patienten	5	34	8

Tab. 5 IgG-Streubreite postsaisonal

	≤ 900 mg%	900 - 1400 mg%	≥ 1400 mg%
Kontrollgruppe	3	10	3
Patienten	6	35	6

Das von den Patienten angegebene Beschwerdebild änderte sich im Vergleich zum Beschwerdebild des Vorjahres in folgender Weise: Während in der Gruppe der Unbehandelten bei einer gleich großen Zahl von Fällen eine Zunahme, ein Gleichbleiben und eine Abnahme der Beschwerden berichtet wurde, überwog in der Gruppe der mit wässrigen Allergensuspensionen hyposensibilisierten Patienten deutlich die Abnahme der Beschwerden, sie fand sich nämlich bei siebzehn von zwanzig Patienten. In der Gruppe 3 (Depot-Therapie) stand ebenfalls eine Abnahme der Beschwerden im Vordergrund (bei neun von fünfzehn Patienten). Die Besserung war bei der Gruppe 2 statistisch signifikant (im Zeichentest $2\alpha < 1\%$). Bei Gruppe 3 konnte eine Signifikanz in dieser Hinsicht nicht gesichert werden; allerdings ist diese Gruppe auch zahlenmäßig kleiner als die der wässrig Hyposensibilisierten.

Vergleicht man weiterhin den Umfang der durchgeführten symptomatischen Behandlung bei den verschiedenen Gruppen, lassen sich dort weitere Unterschiede erkennen. Dabei wurde als symptomatische Therapie die regelmäßige Einnahme von Antihistaminika oder die einmalige oder wiederholte Verabreichung von Corticoiden gewertet.

Symptomatisch behandelt wurden in Gruppe 1 neun von zwölf Patienten (75%), in Gruppe 2 neun von 20 Patienten (45%) und in Gruppe 3 sieben von fünfzehn Patienten (47%). In diesem Zusammenhang erscheint es erwähnenswert, daß unter den Patienten der Gruppen 2 und 3, die zusätzlich eine symptomatische Therapie benötigten (neun bzw. sieben), alle Patienten vertreten waren, die ein Gleichbleiben oder eine Verschlechterung ihrer Beschwerden im Jahre 1974

angegeben hatten (drei bzw. sechs - siehe Tab. 6).

Aus Tabelle 6 geht außerdem hervor, daß von den Patienten, die eine Abnahme der Beschwerden aufwiesen, anteilmäßig weniger eine symptomatische Therapie benötigten als von jenen, die ein Gleichbleiben oder eine Zunahme der Beschwerden angegeben hatten. Dies gilt nicht für die unbehandelten d.h. nicht hyposensibilisierten Patienten.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß eine Besserung der klinischen Beschwerden durch die spezifische Hyposensibilisierung erreicht werden konnte.

Tab. 6 Beschwerdebild 1974 im Vergleich mit dem des Vorjahres (mit bzw. ohne symptomatische Therapie)

	Gruppe 1			Gruppe 2			Gruppe 3		
	alle	mit	ohne	alle	mit	ohne	alle	mit	ohne
Zunahme	4	3	1	2	2	0	2	2	0
unverändert	4	4	0	1	1	0	4	4	0
Abnahme	4	2	2	17	6	11	9	1	8

2.3.1. Auswahl der zur Auswertung herangezogenen IgG-Werte

Bei der Feststellung der in die Auswertung eingehenden IgG-Werte wurden zunächst die Werte der Monate Mai und August zum Vergleich herangezogen. Diese beiden Monate wurden einerseits ausgewählt, weil sie mit Werten gut besetzt waren, andererseits markieren sie recht gut Beginn und Ende der Pollenflugsaison (vergleiche mit dem Blühkalender einiger wichtiger Heufieberpflanzen von W. Gronemeyer (78). Vor Mai beginnen zwar die Hauptblütezeiten einiger Laubbäume, was bezüglich des hiesigen Baumbestandes beachtet werden müßte, doch darf davon ausgegangen werden, daß eine eben erst begonnene Allergenexposition noch keinen Einfluß auf die IgG-Konzentration des Serums hat. - Um die Grenzen der zu vergleichenden Werte nicht zu eng zu fassen, wurden beim Fehlen von Werten

im Mai und/oder August Werte aus dem April und/oder September hinzugezogen. War auch der April unbesetzt, konnte -sofern vorhanden- der Juni-Wert und sinngemäß statt des Septemberwertes der aus dem Juli herangezogen werden. In keinem Fall jedoch wurden ein Juni-Wert und ein Juli-Wert vergleichend gegenübergestellt. Auch die Kombination April/September hat es nicht gegeben. Somit können zwei Vergleichswerte höchstens zeitlich den Abstand April/August bzw. Mai/September und mindestens den Abstand Mai/Juli bzw. Juni/August haben.

Entsprechend dem Inhalt des vorangegangenen Abschnittes konnten all jene Patienten nicht in die Auswertung eingehen, von denen kein Wertepaar gebildet werden konnte. Dazu gehörten Patienten, die überhaupt nur einmal zur Blutabnahme gekommen waren; andere, die zwar mehrmals, aber ab Juli nicht mehr erschienen waren; drittens solche, die wie die vorgenannten anfangs mehrfach und dann noch einmal im Oktober oder später gekommen waren, sodaß sie ebenfalls die genannten Bedingungen nicht erfüllten. Insgesamt schieden auf diese Weise dreizehn Patienten vor der Auswertung aus.

2.3.2. Kasuistik

Im folgenden sollen für jede der drei Patientengruppen, zwei oder drei Fälle vorgestellt werden, von denen der erste jeweils einem durchschnittlichen Verlauf entspricht, während die anderen in einem oder mehreren Punkten von der gewöhnlichen Verlaufsform abweichen.

Gruppe 1 (unbehandelte Pollinose-Patienten)

H.R.: weiblich, 30 Jahre alt

Bestehen der Pollinose seit 9 Jahren
Beschwerdemonate April bis September

Die Patientin leidet unter Nasen-
laufen, Niesanfällen, Augenjucken
und -tränen, gelegentlich besteht
Reizhusten

Die Beschwerden 1974 wiesen keine auf-
fallende Veränderung zu denen des

Vorjahres auf.
Eine neue Beschwerdequalität war nicht aufgetreten.
Von der Patientin wurden regelmäßig während der ganzen Pollenflugsaison Antihistaminika eingenommen.

B.D.: männlich, 17 Jahre alt
Bestehen der Pollinose seit 4 Jahren
Beschwerdemonate April bis Juni
Der Patient leidet unter Nasenlaufen, Augenjucken und -tränen
Die Beschwerden im Jahre 1974 wurden gegenüber denen des Vorjahres als stärker empfunden.
Erstmalig waren 1974 zwei neue Beschwerdequalitäten, nämlich Husten und zeitweilige asthmoide Atembeschwerden, aufgetreten.
Von dem Patienten wurden regelmäßig täglich zwei bis drei Tabletten Antihistaminika während der Pollenflugzeit eingenommen.

K.B.: männlich, 30 Jahre alt
Bestehen der Pollinose seit 4 Jahren
Beschwerdemonate März bis Mai
Der Patient leidet unter Niesanfällen, Augenjucken und -tränen
Die Beschwerden waren 1974 verglichen mit denen des Vorjahres unverändert.
Eine neue Beschwerdequalität war nicht aufgetreten.

Gruppe 2 (wässrige Allergensuspensionen)

F.C.: männlich, 46 Jahre alt
Bestehen der Pollinose seit 8 Jahren
Beschwerdemonate Mai bis September
Der Patient leidet unter Nasenlaufen, Augenjucken und -tränen
Die Beschwerden haben 1974 verglichen mit denen des Vorjahres abgenommen.
Kein Auftreten einer neuen Beschwerdequalität.
Der Patient hat die praesaisonale Hypo-sensibilisierungsbehandlung 1973/74 gut vertragen.
Bei dem Patienten wurde bereits eine spezifische Hyposensibilisierung durchgeführt.
Der Patient nahm gelegentlich Antihistaminika während der Beschwerdemonate.

B.K.: weiblich, 33 Jahre alt
Bestehen der Pollinose seit drei Jahren
Beschwerdemonate März bis Mitte Mai
Die Patientin leidet unter Nasenlaufen
Die Beschwerden 1974 haben verglichen mit
denen des Vorjahres abgenommen
Kein Auftreten einer neuen Beschwerde-
qualität
Nach der zweiten Injektion der Stärke I
der praesaisonal durchgeführten Hyposensibi-
lisierung mußte die Patientin unter den
Zeichen eines anaphylaktischen Schocks kli-
nisch behandelt werden. Die Hyposens. wurde
nicht fortgesetzt.
Bei der Pat. war bislang noch keine Hyposens.
durchgeführt worden.
Nach einer drei Tage nach dem anaphylakti-
schen Geschehen verabreichten Prednisolon-
Injektion traten in dieser Saison keine
weiteren Beschwerden auf.

B.D.: weiblich, 28 Jahre alt
Bestehen der Pollinose seit 15 Jahren
Beschwerdemonate Mai bis August
Die Patientin leidet unter Nasenlaufen,
Augenjucken und Husten.
Die Beschwerden 1974 haben verglichen mit
denen des Vorjahres abgenommen.
Auftreten einer neuen Beschwerdequalität
in Form nicht näher bezeichneter Atem-
beschwerden.
Die Pat. hat die diesjährige Hyposens.-Be-
handlung gut vertragen.
Bei der Pat. ist vorher noch keine Hypos.
durchgeführt worden.
Die Pat. nahm regelmäßig Antihistaminika
während der Beschwerdemonate.

Gruppe 3 (Hyposensibilisierung mit einem Depot-Präparat)

B.W.: männlich, 32 Jahre alt
Bestehen der Pollinose seit 16 Jahren
Beschwerdemonate April bis August
Der Patient leidet unter Nasenlaufen und
Augentränen
Die Beschwerden 1974 haben verglichen mit
denen des Vorjahres abgenommen.
Kein Auftreten einer neuen Beschwerde-
qualität.
Gute Verträglichkeit der diesjährigen
Hyposens.
Bei dem Patienten ist bislang noch keine
Hyposens. durchgeführt worden.
Der Patient nahm gelegentlich Antihista-
minika während der Beschwerdemonate.

K.E.: weiblich, 50 Jahre alt

Bestehen der Pollinose seit 26 Jahren
Beschwerdemonate Mai bis September
Die Patientin leidet unter Nasenlaufen,
Niesanfällen, Augentränen und zeitweilig
asthmoiden Atembeschwerden.
Die Beschwerden 1974 blieben verglichen
mit denen des Vorjahres unverändert bestehen.
Kein Auftreten einer neuen Beschwerde-
qualität.
Gute Verträglichkeit der diesjährigen
Hyposens.
Bei der Patientin sind bereits vier
spezifische Hyposens. durchgeführt
worden.
Die Patientin nahm regelmäßig Antihista-
minika während der Beschwerdemonate.

2.3.3. Wertetabellen

Die Angabe der Konzentrationen erfolgte in mg/100ml unter Bezug auf die IgG Standard-Human-Sera, Behring-Werke, Kontroll-Nummer TRA 06/07. Die Weltgesundheitsorganisation hat kürzlich einen internationalen Standard für die Immunglobuline IgG, IgA und IgM anerkannt. Danach entspricht 1 mg IgG nach den von den Behringwerken angegebenen Immunkonzentrationen 11,5 internationalen IgG-Einheiten.

Gruppe 1 - Unbehandelte -

		APR	MAI	JUN	JUL	AUG	SEP	OKT	NOV
1.	B.D. m		1303			1434		1459	
2.	E.J. w		1019		1191	1019			1134
3.	F.U. w		1293		1200			2228	
4.	H.R. w		1413		1281	1409		864	
5.	K.A. w		1447		1406	1479			1467
6.	K.B. m		1009	971	898	897		2061	
7.	M.W. m	834	794		884	784		942	
8.	N.F. m		1428			1496			1596
9.	N.M. w		1252		1200	1253			1134
10.	S.K. w	943	1046	1034		1019		673	
11.	S.P. m		1058		971				
12.	W.E. w		1020	1083	1045	975			1044

Gruppe 2 - wässrig Hyposensibilisierte -

		APR	MAI	JUN	JUL	AUG	SEP	OKT	NOV
1.	B.D. w	1374			1322			1604	
2.	B.K. w			1284		1220			1146
3.	D.D. w		898		1031	1010		957	
4.	D.H. m		934		1045	1128		1042	
5.	D.E. w		1241		1121	1051		1185	
6.	E.N. m		1230			1185		1403	
7.	F.K. m			1212		1186		1051	
8.	F.M. m		1149			1112			
9.	F.U. w		894			1105			
10.	F.M. m		1322			1411		1271	
11.	F.R. w		1625			1137		1626	
12.	F.B. m		1200		1173			1157	
13.	F.E. w		1193		1121				
14.	F.C. m		1058		911				
15.	G.C. m			1334	1095	1315			
16.	G.K. m		1293		1281			1518	
17.	G.A. m		934		863	942		739	
18.	M.W. m		1456		1389	1370		1534	
19.	SzW. w		1009			942			744
20.	B.L. w	955		765		833			

Gruppe 3 - Depot Hyposensibilisierte -

		APR	MAI	JUN	JUL	AUG	SEP	OKT	NOV
1.	B.S. w		1562		1492	1496			1636
2.	B.W. m	1173	1232			1357		1255	
3.	B.H. m	864		957		826			945
4.	H.J. m		1477	1252	1227	1158			
5.	J.C. w		981	994	1020	641			
6.	J.H. w	1608	1503	1747			1204		
7.	K.E. w	1357	1191	1198			1043		1111
8.	K.U. m		916	934		998			965
9.	K.K. m	1252	1293	1417		1202			1375
10.	L.F. m	1043	1185	1069		667		1079	
11.	L.M. w	995	1115	1020		1082			1252
12.	M.K. m	1105				1122			
13.	S.I. w		1374	1310	1173	1183		1150	
14.	S.G. m	1303	1341		1281	1294			
15.	W.G. m		1122	971		1046		998	

3.0.0. Diskussion

Inhalt der vorliegenden Untersuchung war das Verhalten der IgG-Serumkonzentrationen im Sommerhalbjahr 1974 bei Pollenallergikern, die zum Teil keiner spezifischen Hyposensibilisierung, zum Teil einer spezifischen Hyposensibilisierung mit wässrigen Allergensuspensionen und zum Teil einer spezifischen Hyposensibilisierung mit Tyrosinadsorbat-Allergensuspensionen unterzogen wurden, wobei Bezug genommen wird auf das im gleichen Zeitraum beobachtete Beschwerdebild.

Als Ergebnis konnte ein Abfall der IgG-Werte bei den einer Hyposensibilisierung unterzogenen Patienten statistisch signifikant gesichert werden unabhängig von der Art der durchgeführten Hyposensibilisierung. Die unbehandelten Pollinose-Patienten zeigten dagegen keine Änderungstendenz der IgG-Werte in irgendeiner Richtung. Gleichzeitig konnte bei den unbehandelten Patienten keine eine Tendenz aufweisende Änderung des klinischen Beschwerdebildes beobachtet werden, dagegen zeigten die behandelten Patienten eine Besserung.

Die gemessenen IgG-Werte lagen fast ausschließlich innerhalb des Normbereichs, $1\,240 \pm 270$ mg/100ml (79), ein Überschreiten der Normgrenzen erfolgte in einzelnen Fällen sowohl nach oben als auch nach unten. Die Änderungen der beobachteten IgG-Serumkonzentrationen bewegen sich also innerhalb des Normbereiches. Dies erstaunt nicht, da auch im Rahmen einer allergischen Erkrankung die Antikörperbildung die physiologische Antwort auf die als Antigen erkannten Allergene darstellt.

Unter der bekannten Hypothese, daß blockierende Antikörper, die einer der vier Untergruppen des IgG zugerechnet werden, mit dem Allergen reagieren und dadurch die Allergen-Reagin-Reaktion im Sinne einer kompetitiven Hemmung vermindern können, ließe sich die Abnahme der IgG-Serumkonzentrationen im Sinne des Verbrauches der blockierenden

Antikörper deuten.

Die bei einem Teil der Patienten vorgenommene Corticoid-Therapie zur Linderung der Pollinose bedingten Beschwerden lag in der Höhe der verabreichten Dosis sicher zu niedrig, als daß dadurch eine hemmende Wirkung auf das lymphatische Gewebe als Ort der Immunglobulinbildung hätte bewirkt werden können (80). Auch ein schwerer Infekt wurde im Untersuchungszeitraum bei keinem der Patienten gesehen, der eine zusätzliche Beeinflussung der Immunglobuline in qualitativer und quantitativer Hinsicht verursacht hätte.

Beim Vergleich der eigenen Untersuchungsergebnisse mit der einschlägigen Literatur können folgende Feststellungen gemacht werden:

1. Es besteht eine allgemeine Übereinstimmung über die Besserung des klinischen Beschwerdebildes nach vorangegangener spezifischer Hyposensibilisierung. Literaturangaben hierzu finden sich gehäuft seit der zweiten Hälfte der fünfziger Jahre (z.B. 81).
2. Von der Mehrzahl der Autoren wird ein unter der spezifischen Hyposensibilisierung auftretender IgG-Anstieg im Serum bei gleichzeitiger Besserung des klinischen Beschwerdebildes beschrieben (65,66,67,69,82,83,84). In einer Arbeit findet sich sogar die absolute Angabe hinsichtlich eines IgG-Anstiegs von 0,8 bis 0,9 mg/ml unter der spezifischen Hyposensibilisierung (85). Bisher ist es jedoch noch nicht gelungen, eine Korrelation zwischen IgG-Anstieg und Besserung der Symptome zu finden, wenn man von allgemeinen Angaben wie "deutlicher Anstieg" und "gute" oder "sehr gute" Besserung absieht (67,69). In Übersichtsarbeiten werden diese Schwierigkeiten eingehend dargestellt (71,86).
3. Einige Autoren sehen entweder keine Parallelen zwischen blockierenden Antikörpern und klinischem Verlauf (87), oder keinen signifikanten IgG-Wechsel bei klinischer Symptombesserung (68) oder haben eine quantitative

Änderung der blockierenden Antikörper erst nach dreijähriger spezifischer Hyposensibilisierung gesehen (88).

4. Nur eine Arbeit (89) berichtet von einem Anstieg der blockierenden Antikörper während und nach der praesaisonalen Hyposensibilisierungsbehandlung mit nachfolgendem cosaisonalen geringfügigem IgG-Konzentrationsabfall.

Da nicht nur nach den eigenen Untersuchungen, sondern auch nach der vorliegenden Literatur es bislang nicht möglich ist, eine eindeutige Korrelation zwischen der Änderung der IgG-Serumkonzentration und einer Besserung des klinischen Beschwerdebildes unter einer spezifischen Hyposensibilisierungsbehandlung herzustellen, darf der IgG-Spiegel als serologischer Parameter gegenwärtig als unzulänglich angesehen werden. Dies mag vor allem seine Ursache darin haben, daß die Immunglobuline der Klasse G ein Sammelbecken darstellen, in das die bei den verschiedensten antigen wirksamen Stoffen entstehenden Antikörper einfließen; und der menschliche Organismus ist allein innerhalb eines Jahres vielen Einflüssen - man denke nur an die viralen Infekte der Atemwege - ausgesetzt, die zur Antikörperbildung d.h. der Bildung von Immunglobulinen führen. - Immerhin sind bereits vier IgG-Untergruppen beschrieben worden. So deuten Patriarca und Mitarbeiter (59) in ihrer Arbeit an, daß der mit der klinischen Besserung parallel gehende IgG-Anstieg möglicherweise einem Anstieg in der Subklasse IgG₂ entspricht. Ein Fortschritt bei diesen Schwierigkeiten wäre die Identifizierung einer den blockierenden Antikörpern entsprechenden IgG-Subklasse, deren quantitative Bestimmung dann möglicherweise zur Beurteilung eines Therapieerfolges nach spezifischer Hyposensibilisierung herangezogen werden könnte.

4.0.0. Zusammenfassung

Im Verlauf des Sommerhalbjahres 1974 wurden bei Pollenallergikern quantitative IgG-Bestimmungen durchgeführt. Die Patienten, deren Serum untersucht wurde, hatten sich entweder einer praesaisonalen Hyposensibilisierungsbehandlung mit wässrigen oder tyrosinadsorbierten Allergensuspensionen unterzogen, oder sie waren bisher noch nicht spezifisch behandelt worden.

Ein statistisch signifikanter Abfall der IgG-Serumkonzentrationen im Untersuchungszeitraum konnte bei den hyposensibilisierten Patienten gesichert werden. Dagegen konnte bei den unbehandelten Allergikern keine Tendenz im Verhalten des IgG-Spiegels beobachtet werden.

Gleichzeitig mit der Abwärtsbewegung des IgG-Spiegels bei den hyposensibilisierten Patienten besserte sich das klinische Beschwerdebild im Beobachtungszeitraum. Für die Gruppe der mit wässrigen Allergensuspensionen Hyposensibilisierten konnte dies auch statistisch signifikant gesichert werden.

Die erzielten Ergebnisse bezüglich des Verhaltens der IgG-Serumkonzentrationen stehen im Gegensatz zur vorliegenden Literatur.

Ein Fortschritt, der eine Aussage über eine Korrelation zwischen blockierenden Antikörpern und klinischem Beschwerdebild zuließe, wäre unter der Vorstellung denkbar, daß sich diejenige IgG-Fraktion, die die blockierenden Antikörper enthält, gesondert qualitativ und quantitativ bestimmen ließe.

5.0.0. Literaturangaben

- (1) Blackley, C.H. Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (hay-fever or Hay-asthma)
London 1873, Faksimiledruck Dawson, London 1959
- (2) Dunbar, W.P. Zur Ursache und spezifischen Heilung des Heufiebers
Oldenbourg, München 1903
- (3) Portier, P., Richet, C.: De l'action anaphylactique de certain vénins
C.R. Soc. Biol. 54, 170 (1902)
- (4) v. Pirquet, C. Allergie
Münch. med. Wschr. 53, 1457 (1906)
- (5) Wolff-Eisner, A. Über die Urticaria vom Standpunkt der neuen Erfahrungen über Empfindlichkeit gegenüber körperfremden Eiweißsubstanzen
Derm. Zbl. 10, 164 (1907)
- (6) Otto, R. Zur Frage der Serum-Überempfindlichkeit
Münch. med. Wschr. 54, 1665 (1907)
- (7) Schmidt, H., Graber, L.: Die Besredkasche Desensibilisierung
Med. Klin. 54, 848 (1959)
- (8) Stanculeanu, G., Nita, L.: Anaphylaxie locale par de sérum et anaphylaxie en ophtalmologie
C.R. Soc. Biol. 61, 1112 (1909)
- (9) Freeman, E.J. Vaccination against hay fever, Report of results during the last three years
Lancet I, 1278 (1914)
- (10) Noon, L. Prophylactic vaccination against hay-fever
Lancet I, 1572 (1911)
- (11) Prausnitz, C., Küstner, H.: Studien über die Überempfindlichkeit
Zbl. Bakt.-Abt.I, 86, 160, Fischer Jena 1921
- (12) Ishizaka, K., Ishizaka, T., Hornbrook, M.M.: Physico-chemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reagin activity with IgE-Globulin antibody
J. Immunol. 97, 840 (1966)
- (13) Johansson, S.G.O.: Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma
Lancet II, 951 (1967)

- (14) Cooke, R.A., Barnard, J.H., Hebald, S., Stull, A.:
Serological evidence of immunity
with coexisting sensitization in
a type of human allergy (hayfever)
J. exp. Med. 62, 733 (1935)
- (15) Steffen, C.
Allgemeine und experimentelle Immun-
nologie und Immunopathologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1968
- (16) Humphrey, J.W., White, R.G.: Kurzes Lehrbuch der
Immunologie; deutsche Übersetzung
hrsg. von E. Macher
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971
- (17) Doerr, R.
Allergie
Die Immunitätsforschung, Bd. VIII,
Springer, Wien 1951
- (18) Coombs, R.R.A., Gell, P.G.H.: The Classification of
the allergic Reactions underlying
Disease.
In: Clinical Aspects of Immunology, 317,
hrsg. von P.G.H. Gell und R.R.A. Coombs,
Blackwell, Oxford 1963 (2. Aufl. 1968)
- (19) Stanworth, D.R. IgE and reaginic antibodies
Proc. Roy. Soc. Med. 62, 33 (1969)
- (20) Mongar, J.L., Schild, H.O.: Cellular mechanisms in
anaphylaxis
Physiol. Rev. 42, 226 (1962)
- (21) Lichtenstein, L.M., Norman, P.S.: Human allergic reactions
Amer. J. Med. 46, 163 (1969)
- (22) Butcher, R.W., Robison, G.A., Sutherland, E.W.: The
role of cyclic AMP in certain bio-
logical systems. In Wolstenholme, G.E.W.,
Knight, J. (Hrsg.): Control Processes
in Multicellular Organisms
London, Churchill 1970, Seiten 64-76
- (23) Keller, R.
Histamin und 5-Hydroxytryptamin in den
Gewebemastzellen der Albino Ratte
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta,
15, 371 (1957)
- (24) Feldberg, W.
Allergische Reaktionsmechanismen
Arch. klin. exp. Derm., 213, 213 (1961)
- (25) Holmsen, H., Day, H.J., Stormorken, H.: The blood
platelet release reaction
Scand. J. Haemat., Suppl. 8, (1969)
- (26) Waalkes, T.P., Coburn, H.: The role of platelets
and the release of serotonin and
histamine during anaphylaxis in
the rabbit
J. Allerg. 30, 394 (1959)

- (27) Kellermeyer, R.W., Graham, R.C.: Kinins. Possible physiologic and pathologic roles in man.
New Eng. J. Med. 279, 754 (1968)
- (28) Brocklehurst, W.E.: The release of histamine and formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock
J. Physiol. (London) 151, 416 (1960)
- (29) Chakravarty, N.K., Uvnäs, B.: Histamine and a lipid-soluble smooth muscle stimulating principle ("SRS") in the anaphylactic reaction.
Acta Physiol. Scand. 48, 302 (1960)
- (30) Vannier, W., Campbell, D.: A Starch Block Electrophoresis Study of Aqueous House Dust Extracts
J. Allergy 32, 36 (1961)
- (31) Voorhorst, R., Spijsma-Boezeman, M.I.A., Spijsma, F.Th.M.: Is a mite (*Dermatophagoides* sp.) the producer of the house dust allergen?
Allergie und Asthma 10, 329 (1964)
- (32) Davies, R.R. Moulds in dust
Acta allerg. XIII, 124 (1959)
- (33) Perlman, F. Insects as inhalant allergens
J. Allergy 29, 302 (1958)
- (34) Augustin, R. Allergens and other antigens of grass pollens, their isolation, characterization and standardization in relation to immune responses, evoked in men and animals
5. Europ. Allergie-Kongreß Basel 1962, S. 137, Schwabe Verlag Basel 1963
- (35) Haunsell, K. The seasonal variations of allergic bronchial asthma in relation to the concentration of pollen and fungal spores in the air in 1954, 1955 and 1956
Acta allerg. (Kbh) XII, 257 (1957)
- (36) Follensby, E.M., Lowell, F.C.: Revival of a skin-reactive component in ragweed pollen extract by human serum protein as an immunologic precipitate
J. Allergy 28, 307 (1957)
- (37) Gyenes, L., Sehon, A.H.: The nature and properties of antibodies in sera of allergic individuals: A review
Int. Arch. Allerg. 18, 330 (1961)

- (38) Loveless, M.H. The presence of two antibodies related to the same pollen antigen in the serum of treated hay-fever patients
J. Immunol. 38, 25 (1940)
- (39) Coca, A.F., Grove, E.F.: Studies in hypersensitiveness, XIII. A study of atopic reagins
Immunology 10, 445 (1925)
- (40) wie (12)
- (41) Ishizaka, K., Ishizaka, T.: Identification of IgE-antibodies as a carrier of reaginic activity
J. Immunol. 99, 1187 (1967)
- (42) Ishizaka, K. Allergen-binding activity of gamma E, gamma G and gamma A antibodies in sera from atopic patients
J. Immunol. 98, 490 (1967)
- (43) Vijay, H.M., Perelmutter, L.: Reagin-mediated Histamine Release from Human Leukocytes by Human IgG₄
New Eng. J. Med. 292, 1079 (1975)
- (44) Strohmeyer, G.K., Schulz, H., Schirren, C.: Zur Standardisierung von Allergenextrakten
Klin Wschr. 35, 663 (1957)
- (45) Brown, E.A. Die opsiphylaktische Behandlung der inhalativ ausgelösten allergischen Krankheiten. - Die Emulsion.
Allergie und Asthma 9, 44 (1963)
- (46) Brown, E.A. Enapothetic treatment of inhalant allergy, XVIII: The new vitellinic or shielded type of injection
Ann. Allergy 20, 126 (1962)
- (47) Fuchs, A.M., Strauss, M.B.: The clinical evaluation and preparation and standardization of suspensions of a new water-insoluble whole ragweed pollen complex
J. Allergy 30, 66 (1959)
- (48) Wortmann, F. Perorale Desensibilisierung beim Kind bei Inhalationsallergien (Asthma, Pollin.)
5. Europ. Allergie-Kongreß Basel 1962, Schwabe Verlag Basel 1963
- (49) Herxheimer, H. Hyposensitization by inhalation
5. Europ. Allergie-Kongreß Basel 1962, Schwabe Verlag Basel 1963
- (50) Frankland, A.W. High and low dosage pollen extract treatment in summer hay-fever and asthma
Acta Allerg. (Kbh) IX, 183 (1955)

- (51) Stewart, Z.W. Asthma and hay fever
J. Iowa State Med. Soc. 16, 277 (1926)
- (52) Brown, E.A. The perennial treatment of seasonal
hay fever
J. Allergy 3, 133 u. 199 (1932)
- (53) Stora Kopparberg - Abteilung für Spezialprodukte -
Fack S - 79101 Falun 1 / Schweden
Luftreiniger Steral 20 bzw. Steral 60
- (54) Freeman, J. Dangers and Disappointments in Hay-Fever
Desensitization
Int. Arch. Allergy 6, 197 (1955)
- (55) Fein, B.T., Kamin, P.B.: Management of allergy in
pregnancy
Ann. Allergy 22, 341 (1964)
- (56) Waldbott, G.L. The technique of Hyposensitization
Int. Arch. Allergy 28, 21 (1965)
- (57) Wortmann, F. Hinweise für die Durchführung einer
spezifischen Desensibilisierung
Prakt. Arzt (Wien) 7, 896 (1970)
- (58) Citron, K.M. Injection Treatment for Desensitization
in Asthma, Hay-Fever and Allergic
Rhinitis
Brit. J. Dis. Chest 60, (1966)
- (59) Deamer, W.C. Injection Therapy for Asthma and
Allergic Rhinitis
Pediat. Clin. N. Amer. 16, 243 (1969)
- (60) Arbesman, E., Reismann, R.: Repository Therapy - Further
Clinical and Immunologic Studies
J. Allergy 34, 39 (1963)
- (61) Gronemeyer, W. Kritische Stellungnahme zu den diagnosti-
schen Methoden bei allergischen
Krankheiten
Arch. klin. exp. Derm. 213, 381 (1961)
- (62) Mirsalim, M. Behandlungsergebnisse während und nach
spezifischer Desensibilisierungs-
behandlung von Allergikern
Allergie und Immunologie 18, 109 (1972)
- (63) Werner, M., Gronemeyer, W., Fuchs, E.: Ergebnisse der
spezifischen Desensibilisierung mit
wässrigen Allergen-Extrakten
Dtsch. med. Wschr. 95, 877 (1970)
- (64) Wüthrich, B., Storck, H.: Desensibilisierungsergebnisse
bei Pollenallergikern mit Allpyral
und mit wässrigen Extrakten
Schweiz. med. Wschr. 98, 653 (1968)

- (65) Starr, M.S., Weinstock, M.: Studies in Pollen Allergy. III. The Relationship between Blocking Antibody Levels and Symptomatic Relief Following Hyposensitization with Allpyral in Hay Fever Subjects
Int. Arch. Allergy 38, 514 (1970)
- (66) Weinstock, M., Starr, M.S.: Studies in Pollen Allergy. II. Comparison of Leucocyte Sensitivity and Levels of Blocking Antibody in Hay Fever Subjects Administered Allpyral or Pollaccine
Int. Arch. Allergy 37, 385 (1970)
- (67) Sadan, N., Rhyne, M.B., Mellits, E.D., Goldstein, E.O., Levy, D.A., Lichtenstein, L.M.: Immunotherapy of Pollinosis in Children; Investigation of the Immunologic Basis of Clinical Improvement
New Eng. J. Med. 280, 623 (1969)
- (68) Patriarca, G., Venuti, A., Bonini, W.: Identification of IgG-Antibodies in Subjects with Hay Fever before and after Specific Hyposensitizing Treatment
Ann. Allergy 31, 223 (1973)
- (69) Munro-Ashman, D., Mc Ewen, H., Feinberg, J.G.: The Patient Self (P-S) Test
Int. Arch. Allergy 40, 448 (1971)
- (70) Basomba, A., Villalmanzo, I.G., Peláez, A., Campos, A.: IgE levels in allergic and non-allergic human diseases
Allergol. et Immunopath. 2, 11 (1974)
- (71) Lichtenstein, L.M., Norman, P.S., Ishizaka, K.: Studies on the immunologic basis for the clinical effects of immunotherapy
Congress of Allergology, Tokyo 1973
Excerpta Medica Amsterdam 1974, S. 61
- (72) Yunginger, J.W., Gleich, G.J.: Seasonal Changes in IgE Antibodies and Their Relationship to IgG Antibodies during Immunotherapy for Ragweed Hay Fever
J. clin. Invest. 52, 1268 (1973)
- (73) Lichtenstein, L.M., Osler, A.G.: Studies on the mechanisms of hypersensitivity phenomena. XII. An in vitro study of the reaction between Ragweed pollen antigen, allergic human serum and Ragweed sensitiv human leucocytes
- (74) Lichtenstein, L.M., Norman, P.S., Winkenwerder, W.L., Osler, A.G.: In vitro Studies of Human Ragweed Allergy: Changes in Cellular and Humoral Activity Associated with Specific Desensitization
J. clin. Invest. 45, 1126 (1966)

- (75) Melam, H., Pruzansky, J., Patterson, R., Singer, S.:
Clinical and immunologic studies
of Ragweed immunotherapy
J. Allergy 47, 262 (1971)
- (76) Mancini, G., Carbonara, A.O., Heremans, J.F.: Immuno-
chemical Quantitation of Antigen
by single radial Immundiffusion
Immunochemistry 2, 235 (1965)
- (77) Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auf-
lage, Hrsg. J.R. Geigy AG, Pharma-
zeutische Abteilung
- (78) Gronemeyer, W. Pollenallergie. In Hansen, K. und
Werner, M.: Lehrbuch der klinischen
Allergie, S. 177
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967
- (79) Schultze, H.E., Heremans, J.F.: Molecular biology of
human proteins with special references
to plasma proteins. Vol. 1
Elsevier Publishing Company, Amsterdam
- (80) Schwartz, R.S. Immunosuppressive drugs
Progr. Allergy 9, 246 (1965)
S. Karger AG, Basel
- (81) Pestalozzi, C.E.: Erfahrungen bei der spezifischen
Desensibilisierung bei Rhinitis
pollinosa
Schweiz. med. Wschr. 90, 375 (1960)
- (82) Montri Tuchinda, Hyman Chai: Effect of immunotherapy
in chronic asthmatic children
J. Allergy Clin. Immunol. 51, 131 (1973)
- (83) Norman, P.S., Marsh, D.G., Lichtenstein, L.M., Winken-
werder, W.L.: Immunotherapy of grass
pollen hay fever with grass pollen
allergoid extract
J. Allergy Clin. Immunol. 49, 114 (1972)
- (84) Levv, D.A., Lichtenstein, L.M., Goldstein, E.O.,
Ishizaka, K.: Immunologic and Cellular
Changes Accompanying the Therapy
of Pollen Allergy
J. clin. Invest. 50, 360 (1971)
- (85) Zavazal, V., Stajner, A.: Die Bindungskapazität und
blockierende Aktivität der Immunglo-
buline im Verlauf der spezifischen
Therapie des Heufiebers
In Allergie und Immunitätsforschung
Bd. III, Hrsg. Letterer, E., Grone-
meyer, W., S. 203
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart 1970
- (86) Schon, A.H., Gyenes, L.: Antibodies in Atopic Patients
in Immunologic Diseases, 2nd Edition,
Hrsg. Samter, M., Boston 1971, S. 797

- (87) Filipp, G. Untersuchungen zur Theorie der
spezifischen Desensibilisierung
In: Allergie und Immunitätsforschung
Bd. III, Hrsg.: Letterer, E., Grone-
meyer, W.; F.K. Schattauer Verlag,
Stuttgart 1970
- (88) Ferstl, A. Die spezifische Desensibilisierung
des Asthma bronchiale
Wilhelm Maudrich Verlag, Wien 1968
- (89) Norman, P.S. A rational approach to desensitization
J. Allergy 44, 129 (1969)
- (90) Marsh, D.G., Lichtenstein, L.M., Campbell, D.H.:
Studies on "Allergoid" Prepared from
Naturally Occurring Allergen
Immunology 18, 705 (1970)
- (91) Marsh, D.G. Preparations and Properties of "Aller-
goid" Derived from Native Pollen Aller-
gen by Mild Formalin Treatment
Int. Arch. Allergy 41, 199 (1971)

Nachwort

Einen besonderen Dank möchte ich
Herrn Professor Dr. med. Hermann Michel
für die Überlassung dieses Themas und
seine wertvollen und umsichtigen
Ratschläge bei der Abfassung meiner
Arbeit aussprechen.

Lebenslauf

Am 5. Dezember 1947 wurde ich in Stetten i.R. in Baden-Württemberg geboren. Meine Mutter war Hausfrau, mein Vater kaufmännischer Angestellter einer Bausparkasse.

Im April 1954 erfolgte meine Einschulung in Fellbach bei Stuttgart. 1956 siedelten wir aus beruflichen Gründen des Vaters nach Berlin über. Ich verließ die Schule im April 1967 mit dem Abitur.

Ich begann das medizinische Studium im Sommersemester 1967 an der Freien Universität Berlin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Frühjahr 1968 und die ärztliche Vorprüfung im Frühjahr 1970 ab. Nach sechs klinischen Semestern trat ich in das Staatsexamen ein, das ich mit der letzten Prüfung am 9. August 1973 bestand.

Als Medizinalassistent arbeitete ich in der II. Inneren Abteilung im Städt. Krankenhaus Moabit, in der Chirurgischen Abteilung im Städt. Auguste-Viktoria-Krankenhaus und im Institut für Anästhesiologie im Klinikum Steglitz der FU Berlin.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 14. Oktober 1974.

Zur Zeit bin ich in der II. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit bei Prof. Dr. med. Pribilla als Assistenzarzt tätig und strebe dort die Weiterbildung für das Fach der Inneren Medizin an.

